

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye el resultado de la transformación genética y fenotípica de la célula normal, que se caracteriza, fundamentalmente, por la pérdida del control del crecimiento celular.

Representa en la actualidad la segunda causa de muerte en la población mundial, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz para poder establecer el tratamiento cuanto antes.

Las células tumorales son células que han perdido el control en los procesos de crecimiento y división. Al llevarse a cabo de forma anárquica, su proliferación es desorganizada, lo que da lugar a una masa tumoral que invade los tejidos circundantes rompiendo las membranas límites de las distintas estructuras.

La diseminación de algunas células escapadas del tumor conduce a la colonización de nuevos lugares determinando la aparición de metástasis a distancia. La célula tumoral presenta alteraciones en su membrana (proteínas transmembrana, receptores, etc.), núcleo (oncogenes), y ciclo celular (división rápida).

Se dividen a gran velocidad, constituyendo rápidamente la masa tumoral. Sintetizan una serie de sustancias que se distinguen de los aportados por la célula normal, bien en su estructura, bien en su concentración en los líquidos periféricos. Dichas sustancias son las que se conocen con el nombre de marcadores tumorales.

2. DEFINICIÓN

Un marcador tumoral es un constituyente bioquímico, producido por las células neoplásicas y algunas veces por las células normales. Pueden encontrarse en la sangre o en la orina de los pacientes con cierto tipo de cáncer y, con menor frecuencia, puede hallarse en algunas situaciones benignas no cancerosas.

Su concentración en el suero o líquidos biológicos, o su detección en tejidos, refleja el crecimiento o la actividad del tumor. Son de utilidad para establecer el pronóstico, realizar seguimiento o comprobar la eficacia terapéutica.

Estos compuestos deben ser lógicamente detectables de forma cualitativa o cuantitativa por métodos analíticos.

Un descenso del nivel del marcador tumoral reflejaría una respuesta positiva al tratamiento mientras que un aumento en el nivel de su concentración reflejaría una respuesta pobre al tratamiento. Si el tratamiento es exitoso, entonces, una vez que el nivel del marcador tumoral se ha estabilizado en un nivel inferior, las mediciones de seguimiento del marcador programadas en forma regular son de ayuda para determinar la estabilidad de la enfermedad.

Un marcador tumoral "ideal" sería aquel que presenta alta sensibilidad y alta especificidad. Es decir, específicos para el órgano objetivo y producidos en una concentración lo suficientemente grande como para ser detectados con exactitud sólo en los individuos que presentan un proceso neoplásico, y no en la población normal. Un marcador "ideal" debería servir para el diagnóstico precoz. Realmente esto no sucede así, puesto que la gran mayoría de los marcadores tumorales son detectados en sujetos con y sin cáncer, no pudiendo ser empleados para fines diagnósticos.

Por lo tanto, en la práctica clínica, los marcadores tumorales se usan más como ayuda en el diagnóstico en combinación con otras pruebas de diagnóstico y para monitorizar la progresión de la enfermedad después de su detección y tratamiento.

3. CLASIFICACIÓN

La clasificación de los marcadores tumorales es difícil, ya que podrían clasificarse en más de un grupo, según sus características físico-químicas, funciones, origen, etc....

Una de las clasificaciones iniciales se basa en el papel del tumor en la producción del marcador, incluye dos grandes grupos:

1. Marcadores tumorales producidos por la célula tumoral.
2. Marcadores tumorales producidos por la célula huésped.

MARCADORES TUMORALES PRODUCIDOS POR LA CÉLULA TUMORAL.

- **Antígenos oncofetales:** son proteínas presentes en tejidos o líquidos biológicos durante el periodo embrionario y que dejan de detectarse tras el nacimiento, a no ser que exista un proceso neoplásico. Dentro de este grupo destacan: AFP (alfafetoproteína) y CEA (antígeno carcinoembrionario).
- **Antígenos oncoplacentarios:** proteínas sintetizadas por la placenta, que no son detectables fuera del periodo de embarazo exceptuando algunos procesos tumorales. Son la fracción beta de la hormona gonadotropina corionica humana (β HCG) y proteínas placentarias SP-1 y SP-3.
- **Antígenos tisulares:** antígenos del catabolismo normal que tiene lugar en los tejidos y que se encuentran en la circulación en condiciones fisiológicas normales. Se pueden encontrar elevados en diversos procesos neoplásicos procedentes de tejidos y cuya presencia en circulación se debe al catabolismo. SCC (antígeno asociado a carcinoma escamoso), PPA (fosfatada ácida prostática), PSA (antígeno protático específico), CT (calcitonina), TG (tiroglobulina). Puede incluirse en este grupo CA125, glicoproteína sintetizada en estructuras derivadas de los conductos de Müller (endometrio, trompas, mesotelios).
- **Antígenos mucínicos:** glicoproteínas que forman parte de los productos de secreción tisular, generalmente en forma de complejos macromoleculares. Predominan en algunos tejidos aunque no presentan especificidad tisular. Ej.: mama (CA15.3), ovario (CA 125), tracto gastrointestinal (TAG72.4, CA 19.9).
- **Citoqueratinas:** proteínas constituyentes del citoesqueleto celular, especialmente de células epiteliales. Hoy en día se conocen 20 tipos subdivididos en dos grandes grupos:
 - Tipo I: subunidades pequeñas y ácidas.
 - Tipo II: subunidades grandes y básicas.Estas subunidades polimerizan entre sí dando lugar a tetrámeros que se asocian para formar el filamento de queratina. Cada tipo de tejido epitelial contiene una citoqueratina característica que la célula mantiene incluso después de su transformación maligna. A nivel práctico se utilizan tres citoqueratinas como marcadores tumorales: TPA, TPS y CYFRA 21.1.
- **Hormonas ectópicas:** hormonas producidas por las células tumorales de algún tejido, que en situación fisiológica no es productor de dicha hormona. ACTH, ADH, 5-HIAA, calcitonina, tiroglobulina.
- **Oncoproteínas:** transcritos de proteínas codificadas por oncogenes y genes supresores, cuya sobreexpresión o existencia de formas mutadas se relaciona con la aparición y desarrollo del tumor. Se pueden detectar a nivel tisular y

en muchas ocasiones, a nivel periférico comportándose como marcadores tumorales; como, por ejemplo, las proteínas codificadas por los oncogenes p53 y c-erbB-2.

- **Enzimas:** normalmente presentes en suero y líquidos biológicos, que en presencia de un tumor maligno aumentan su actividad. LDH (lactato deshidrogenada), NSE (enolosa neuronal específica), PAP (fosfatasa ácida prostática), sialiltransferasas.

MARCADORES TUMORALES INDUCIDOS POR EL HUÉSPED.

Son sustancias normalmente presentes en la circulación, pero cuya concentración sérica aumenta en enfermedades degenerativas, crónicas y también en el cáncer. Se incluyen en este grupo la familia de las citoquinas, ferritina, proteínas reactivas de fase aguda, β 2- microglobulina, etc...

Esta clasificación tiene más bien un valor teórico que real, ya que existen marcadores tumorales que podrían ser clasificados dentro de más de un grupo. Pero es indicativa de la diversidad de origen y comportamiento de los distintos marcadores tumorales.

Existe otra clasificación basada en la eficacia de un marcador tumoral a través de dos parámetros: sensibilidad y especificidad.

- **Marcadores tumorales de sensibilidad y especificidad alta:** concentraciones elevadas en suero indican siempre la existencia de un tumor maligno. Se incluyen dentro de este grupo la β HCG y la calcitonina.
- **Marcadores tumorales de sensibilidad y especificidad variable:** estos dos parámetros varían en función del estadio del tumor. Ejemplo: la concentración de CEA en los estadios iniciales de un tumor es similar a la detectada en un paciente que tuviera una cirrosis, IRC, o EPOC (10-20 ng/ml). Por el contrario, en estadios avanzados (metástasis) las concentraciones son muy superiores (50-500ng/ml) y no se detectan en ausencia de neoplasia. A este grupo pertenecen CEA, AFP, PSA, CA125, CA 15.3, CA 19.9.
- **Marcadores de sensibilidad y especificidad baja:** su sensibilidad varía dependiendo del estadio, pero su especificidad no es elevada ni en las fases avanzadas de la enfermedad, por lo que no son distinguibles de diversas patologías benignas. Es el caso de la mayoría de las enzimas glicolíticas como la LDH.

4. PRINCIPALES MARCADORES TUMORALES

4.1. ALFAPROTEÍNA (AFP).

La alfafoproteína (AFP) es una glucoproteína constituida por una cadena única de un peso molecular de 70 Kd, cuya composición proteica es muy similar a la de la albúmina,

diferenciándose de ésta en la secuencia de la porción N-terminal. Presenta una semivida de 4, 5 días.

La síntesis de AFP comienza de forma precoz en el feto, primero en el saco vitelino y, posteriormente, en el hígado. Existen, por tanto, unos niveles altos en fetos de 7 a 9 semanas que irán disminuyendo progresivamente. En el momento del nacimiento se siguen observando valores altos, que se hacen prácticamente indetectables hacia el décimo día de vida, manteniéndose así durante el resto de la misma (< 10 ng/ml). En el suero de la mujer embarazada también se encuentran valores elevados.

Su función es el transporte de distintas sustancias como ácidos grasos no esterificados, iones como el zinc o el cobre, bilirrubina, etc...

Es útil en el diagnóstico precoz de cáncer de hígado y en la detección de recidivas, después de la intervención quirúrgica. Debido a su escasa sensibilidad (porcentaje alto de falsos negativos) y escasa especificidad, no tiene valor para el "screening ". Su valor aumenta en casos de hepatoma maligno primitivo o secundario.

Posteriormente, se descubrió su elevación en pacientes afectados por carcinoma de testículo. Su asociación con la β -HCG, constituye una importante ayuda en el diagnóstico de cáncer de origen germinal y de teratoblastoma.

También puede estar elevada en cáncer de ovario (coriocarcinoma, teratocarcinoma, carcinoma embrionario) y en cánceres primitivos del tubo digestivo, con o sin metástasis a nivel hepático.

Puede existir elevación de AFP en situaciones benignas como: hepatitis víricas, cirrosis, enfermedad de Crohn, poliposis. En el embarazo, en función de sus valores y junto a otros parámetros bioquímicos (β -HCG libre) se utiliza para valorar el riesgo de Síndrome de Down. También se utiliza para la detección de malformaciones del tubo neural (anencefalia y espina bífida).

4.2. ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA).

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glucoproteína de elevado peso molecular, 180kD, aislada a partir de un extracto de células tumorales. Se encuentra en la membrana citoplasmática de numerosas células glandulares. El término carcinoembrionario se debe a que está presente en la mucosa cólica fetal.

Su función fisiológica es desconocida. Debido a su semejanza estructural con miembros de la familia de las inmunoglobulinas, se considera que podría estar relacionado con mecanismos de reconocimiento celular o en los mecanismos de adhesión celular.

Suele estar presente en concentraciones muy bajas en el suero humano, generalmente inferiores a 5 ng/ml. Si bien hay que tener en cuenta que en personas sanas fumadoras se pueden encontrar valores más elevados (5-10 ng/ml).

En un principio, se creyó que el CEA era un marcador específico de los tumores del tubo digestivo. Pero, en realidad, pueden encontrarse valores muy altos en otras patologías tumorales e incluso en afectaciones benignas. No obstante, a pesar de su poca especificidad es el marcador tumoral más ampliamente utilizado, ya que se eleva en numerosos tumores de distinta localización; pulmón, mama, neoplasias de cabeza de cuello. También, se eleva en tumores pancreáticos, en hepatocarcinomas y en carcinomas de próstata, vejiga, endometrio y cuello uterino. Se puede elevar en otras enfermedades no tumorales como: insuficiencia renal, cirrosis hepática, afectaciones inflamatorias intestinales (enfermedad de Chron o colitis ulcerosa), pancreatitis alcohólica, afectaciones vesiculares, diverticulitis y procesos bronquiales crónicos.

4.3. SUBUNIDAD BETA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNIC (βHCG).

La HCG es una hormona glicoproteica, con un peso molecular de 3.900 kd. Sintetizada por las células sincitiotrofoblásticas de la placenta, su función es mantener a lo largo del embarazo los niveles correctos de secreción de progesterona y estrógenos en la mujer. Está constituida por dos subunidades: alfa y beta. La cadena alfa es idéntica a la subunidad alfa de las hormonas luteinizante, tireotropa y foliculoestimulante. La cadena beta, por el contrario, es específica de la HCG y determina su actividad biológica.

La βHCG no es detectable en el suero de varones sanos, ni en el de mujeres que no estén en estados de gestación (menor de 2U/ml).

Es un elemento diagnóstico muy útil en cánceres testiculares de origen germinal, algunos coriocarcinomas, embarazos patológicos (embarazo extrauterino, ectópico, molar) o tumores trofoblásticos. Indica el índice de riesgo de Síndrome de Down (junto con la AFP). Proporciona información sobre el tipo histológico, encontrándose los niveles máximos en caso de coriocarcinoma. Es útil en la monitorización del seguimiento del tratamiento y detección precoz de recidivas.

La concentración de βHCG puede verse aumentada en cierto número de tumores malignos (mama, pulmón, ovario y tubo digestivo), en caso de insuficiencia testicular primaria y en fumadores de marihuana.

4.4. ANTÍGENO CARBOHIDRATO (CA125).

Es una glicoproteína con un peso molecular superior a 3.200 kd. Aislada en adenocarcinomas ováricos y producida en condiciones normales por los mesotelios y estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompa de Falopio, endocérnix, y fondo vaginal), así como en mesotelios: pleura, pericardio, peritoneo. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 35-40 U/mL.

Es el marcador de elección en tumores epiteliales de ovario (excepto mucinosos). Se utiliza como elemento de confirmación del diagnóstico, proporcionando información sobre la extensión de la enfermedad. Sirve para la valoración del éxito de la intervención quirúrgica, la reacción a la quimioterapia y/o radioterapia, detección de recidivas, y también como factor pronóstico en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Posee una elevada especificidad, ya que menos del 1% de los sujetos sanos y menos del 10% de los pacientes con patología pulmonar benigna, presentan concentraciones elevadas de suero. La concentración en suero de CA125 refleja correctamente la masa tumoral, de tal manera que los valores séricos y el tanto por ciento de pacientes con valores pretratamiento patológicos están directamente relacionados con el estadio del tumor. También se eleva en cáncer de mama y colon.

Niveles superiores de CA125 pueden detectarse en afectaciones benignas como endometriosis, tumores benignos de ovario, quistes, mastopatía fibroquística, insuficiencia renal, tuberculosis y procesos que afecten el mesotelio (peritonitis), pancreatitis aguda, granulomatosis, etc.

4.5. ANTÍGENO CARBOHIDRATO CA19.9.

El CA19.9 está constituido, principalmente, por carbohidratos que constituyen el 85% de su molécula. Se ha identificado como un derivado siálico del grupo sanguíneo Lewis a; el 5% de la población, que no expresa dicho grupo, tampoco expresa el CA19.9.

Se consideran valores normales las concentraciones inferiores a 37 U/ml. En tejidos sanos adultos sólo se encuentra en las glándulas bronquiales normales, las glándulas salivares y la próstata. Se ha detectado en células del tracto gastrointestinal de fetos y neonatos. Se puede encontrar también en el meconio.

Su elevación en suero está relacionada con carcinomas digestivos (gástricos, colorectales y pancreáticos, del tracto biliar y de hígado). En el caso de cáncer colo-rectal, se encuentran niveles elevados en los estadios más avanzados, con una buena correlación con los mismos.

En el carcinoma de páncreas tiene utilidad pronóstica, pues parece que existe correlación estrecha entre el nivel sérico del mismo y la masa tumoral. En el postoperatorio se ha observado que cuanto más baja es su concentración, mayor es la supervivencia. Presenta una gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas. Al igual que sucede con otros marcadores, no tiene utilidad en el "screening". En neoplasias gástricas, su empleo con el CEA y TAG-72 permite incrementar la sensibilidad de estos marcadores tumorales.

También pueden detectarse incrementos de CA19.9 en neoplásicas ováricas, principalmente en los adenocarcinomas mucinosos y en tumores broncopulmonares, y carcinomas indiferenciados de células grandes.

En pancreatitis aguda puede elevarse hasta 16.000U/ml, con una recuperación de los valores normales al término de la fase aguda. Se pueden observar aumentos moderados en ciertos casos de enfermedades hepato biliares o pulmonares.

4.6. ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA).

El PSA es una glucoproteína de 33 kd, sintetizada principalmente por las células epiteliales de la próstata y secretada al líquido seminal, donde tiene una actividad responsable de la liquefacción del semen. Se localiza en las células acinares y en el epitelio ductal de la próstata. Aunque se creía que su síntesis era exclusiva de la glándula prostática, recientemente se ha descubierto que hay otros lugares como los quistes y tumores mamarios, secreciones mamarias, tanto en mujeres lactantes como no lactantes, en líquido amniótico y en lavados broncoalveolares.

Se consideran concentraciones normales valores inferiores a 4 ng/ml, y en mayores de 70 años hasta 6.9 ng/ml.

Numerosos investigadores han demostrado la utilidad del PSA en el diagnóstico, pronóstico, el diagnóstico precoz de recidiva y el control evolutivo del cáncer de próstata. En pacientes a los que se les ha extirpado la próstata la persistencia de niveles detectables un mes después de la intervención indica recidiva.

El PSA no es específico de cáncer de próstata puesto que su síntesis se ha detectado por células normales e hipertróficas de la próstata. De ahí que se haya asociado con una serie de parámetros que le confieren una mayor especificidad y sensibilidad a la hora de realizar un diagnóstico; como la densidad de PSA (PSA sérico en relación con volumen de tejido prostático obtenido tras ecografía transrectal), y la elevación de la velocidad del PSA (valora la variación de PSA en suero con respecto al tiempo). Teniendo en cuenta que el PSA puede encontrarse de forma libre o unido a proteínas inhibitoras de las proteasas, alfa-1 antitripsina y alfa-2-macroglobulina. El porcentaje de PSA libre varía en función de la patología prostática, siendo menor en los pacientes con cáncer de próstata que en los individuos normales o con patología prostática benigna.

4.7. FOSFATASA ÁCIDA PROSTÁTICA (PAP).

Fue el primer marcador tumoral que se determinó en sangre. Es una isoenzima localizada principalmente en la próstata. Puede detectarse también en menor cantidad en leucocitos, páncreas, bazo y vesícula biliar.

Se consideran concentraciones normales las inferiores a 4 ng/ml. El incremento de las concentraciones séricas de PAP en los pacientes con cáncer se atribuye a la invasión de los vasos linfáticos o venosos y a la obstrucción ductal. A pesar de esto, no es específica del cáncer de próstata y puede detectarse en el 15% de los pacientes con adenoma prostático o prostatitis.

Del mismo modo, es posible encontrar un aumento de los niveles de PAP en presencia de varias enfermedades benignas como: algunas enfermedades óseas, hepatobiliares y renales, así como en el infarto. La sensibilidad de la PAP es inferior a la del PSA, por lo que su empleo como marcador tumoral está disminuyendo.

4.8. ANTÍGENO ASOCIADO A LOS CARCINOMAS ESCAMOSOS (SCC).

Es una glicoproteína con un PM de 48 Kd, definida como fracción del TA-4, molécula descubierta a partir del cuello de útero. Su vida media es inferior a 24 horas lo que facilita el control postoperatorio.

Los valores normales llegan hasta 2,75 ng/ml. Se trata de un marcador epidermoide (para carcinoma de células escamosas) utilizado en cáncer de cuello uterino. Pero no es un marcador tumoral específico, puesto que también puede detectarse en tejidos escamosos normales; cervix, vagina, vulva, esófago etc. Podemos encontrar valores séricos elevados de SCC, en pacientes con enfermedades del aparato genital y en pacientes con insuficiencia renal.

Su uso se centra en el seguimiento de pacientes con cáncer de cuello uterino y en el de tumores epidermoides de otra localización (pulmón, laringe, etc.). En las afecciones pulmonares se utiliza para definir el tipo histológico.

Existe buena correlación entre el valor del marcador y el estadio de la neoplasia. Tiene gran interés para la valoración de la eficacia terapéutica y el diagnóstico precoz de recidivas o metástasis.

4.9. ENOLASA ESPECÍFICA NEURONAL (NSE).

Es la isoenzima gamma de la enolasa o fosfopiruvato hidratasa, que es una enzima que cataliza la transformación de 2 fosfo-D-glicerato a fosfoenolpiruvato. Está formada por dos subunidades gamma, llamada neurona específica por ser propia de las neuronas y de células neuroendocrinas.

Los valores normales son inferiores a 15ng/ml. Los hematíes contienen enolasa, por lo que no se puede analizar una muestra que presente hemólisis.

Se emplea como marcador tumoral en tumores neuroendocrinos: neuroblastoma, tumor carcinoide, gastrónoma o tumor de Wilms, así como en algunos sarcomas y en carcinomas indiferenciados de células pequeñas de pulmón, que liberan NSE como consecuencia de la destrucción celular. Podemos encontrar niveles elevados en afectaciones benignas, como traumatismos craneales y septicemia.

4.10. GLICOPROTEÍNA ASOCIADA A TUMORES 72 (TAG-72.4).

Es una mucina de elevado peso molecular identificada a través de dos anticuerpos monoclonales el CC49 y el B72.3. Puede encontrarse elevada también en tejidos normales.

Se consideran como valores normales las concentraciones inferiores a 6U/ml. A nivel sérico, se emplea principalmente en neoplasias gastrointestinales, aunque pueden detectarse incrementos en otro tipo de tumores; ovario (50%), páncreas (35%), pulmón (35%), colon (33%), mama metastásica (24%).

Pequeñas elevaciones por encima de 6 U/ml en un 2% de pacientes sanos y en un 5 % de embarazadas. Pueden encontrarse valores elevados en patologías benignas pulmonares y ginecológicas como neumonías y quistes de ovario.

4.11. CYFRA 21.1.

Es un antígeno tumoral identificado como componente de la citoqueratina 19. Se consideran valores normales los inferiores a 3,3 ng/ml.

Los falsos positivos de este marcador se detectan, principalmente, en enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis), insuficiencia renal y en procesos pulmonares, sobre todo infecciosos.

Al igual que el CEA, puede considerarse un marcador tumoral de amplio espectro, con niveles elevados en la mayoría de los carcinomas epiteliales. Su principal aplicación es el cáncer de pulmón, en el que, es el marcador tumoral más sensible, predominando en los carcinomas de células no pequeñas, sin ninguna relación con los distintos subtipos histológicos.

4.12. ANTÍGENO POLIPEPTÍDICO TISULAR (TPA).

Fue el primer marcador tumoral descrito, identificado como componente de las citoqueratinas 8, 18, y 19. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 75 U/ml.

Pueden detectarse falsos incrementos en numerosos procesos benignos, principalmente asociados a infecciones bacterianas, hepatopatías (colestasis, hepatitis) o insuficiencia renal.

Su empleo como marcador tumoral se centra, principalmente, como indicador pronóstico y en la monitorización terapéutica de la mayoría de las neoplasias epiteliales; en general, como complemento de otros marcadores tumorales.

4.13. S-100.

Es una proteína nuclear dimérica fijadora de calcio. Se encuentra en el sistema nervioso central, células gliales y de Schwann, células de Langerhans, músculo esquelético, miocardio y tejido renal.

Es el marcador tumoral de elección en el melanoma maligno, considerándose cifras normales las inferiores a 0,15-0,20 ng/ml. No obstante, se han encontrado incrementos

séricos en enfermedades no neoplásicas como insuficiencia renal, hepatopatías y patología del sistema nervioso.

4.14. MELANOMA INHIBITORY ACTIVITY (MIA).

Es una proteína secretada por las células del melanoma y los condrocitos. Su función es desconocida pero está relacionada con el crecimiento metastático de las células.

Se consideran valores normales los inferiores a 10-12 U/ml. Su concentración presenta buena correlación con el estadio del melanoma.

4.15. 5 HIDROXIINDOLACÉTICO.

Los tumores carcinoides se caracterizan por la producción de elevadas concentraciones de serotonina (5-hidroxi-xitriptamina) a partir del triptófano. El ácido 5-hidroxiindolacético (5HIA) en la orina es empleado para la monitorización y diagnóstico de esta enfermedad.

La excreción normal de 5 -HIA es de 1-5 mg/24 horas. En tumores carcinoides, principalmente, en los casos con metástasis, pueden detectarse cifras de hasta 350 mg/24 horas.

4.16. ONCOPROTEÍNAS.

Son proteínas codificadas por oncogenes, que son, a su vez, formas alteradas de genes normales (protooncogenes) que intervienen en la diferenciación y proliferación celular.

Estas oncoproteínas pueden ser consideradas como marcador tumoral, ya que pueden servir para el diagnóstico de algunos tumores para establecer un pronóstico y ,fundamentalmente, para el control evolutivo de un tumor.

- **P53**: oncogen que se encuentra en el cromosoma 17. Codifica una proteína que actúa sobre la fase G1 del ciclo celular. Su función es producir la apoptosis y muerte de una célula cuando detecta una alteración grave en la cadena de ADN. En un carcinoma de mama existe una alteración en el gen p53, de manera que la proteína p53 codificada por este tipo de gen pierde su actividad inhibitoria.
- **BRCA-1 y BRCA-2**: las mujeres que tienen mutados estos genes tienen un riesgo del 55-85% de desarrollar carcinoma de mama.
- **c-erbB-2**: oncogen que se encuentra en el cromosoma 17. Codifica una proteína que se encuentra en la membrana plasmática celular y que actúa como factor de crecimiento de un ligando que se desconoce. En el carcinoma de mama existe una proliferación de este oncogen y, por tanto, de la proteína

codificada, captándose una mayor cantidad de ligando produciéndose una proliferación celular mayor. Valores normales inferiores a 15 U/ml.

4.17. CITOQUINAS.

Son glicoproteínas de bajo peso molecular. Incluyen: interleucinas (IL). 1-18, factores de necrosis tumoral (TNF): α y β , interferones: α , β , γ , y factores de estimulación de colonias.

Actúan sinérgicamente y son producidas por una gran variedad de células, incluyendo las células cancerosas. La implicación de las citoquinas en el proceso neoplásico es doble, puesto que ellas y sus receptores son producidas tanto por el sistema inmunitario, como por las propias células tumorales.

Algunas de estas citoquinas (fundamentalmente TNF o IL 6), van a ser responsables de la caquexia o de la respuesta inflamatoria inespecífica, que se observa en los pacientes con cáncer. Probablemente, la capacidad de producción de citoquinas por parte de los tumores, sea un fenómeno derivado de las múltiples mutaciones que acontecen en la propia célula neoplásica.

Marcadores tumorales	Valores referencia	Tumor
AFP.	<10 ng/ml.	Hepatoma, tumores testiculares.
CEA.	<5 ng/ml.	Neoplasias epiteliales.
β HCG.	<2 ng/ml.	Trofoblásticos y testiculares.
CA125.	<35 ng/ml.	Ovárico, mama, pulmón.
CA19.9.	<37 ng/ml.	Digestivo, mucinosos, indiferenciado de ovario.
PSA.	< 70 años: < 4 ng/ml >70 años: hasta 6.9 ng/ml.	Próstata.
PAP.	< 4ng/ml.	Próstata.
SCC.	< 2,5 ng/m.	Epidermoides.
NSE.	< 14 ng/ml.	Tumor carcinoide, neuroblastoma.
TPA.	< 75 U/ml.	Neoplasias epiteliales.
TPS.	< 75 U/ml.	Neoplasias epiteliales.

CYFRA 21.1.	<3.3 ng/ml	Neoplasias epiteliales.
TAG 72.4.	<6U/ml	Digestivo, ovárico, pulmón.
S-100.	<0,15-0,20 mg/ml	Melanoma maligno.
5HIA.	1-5 mg/24h	Feocromocitoma, tumor carcinoide.

5. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Los marcadores tumorales, pueden ser detectados en los tejidos tumorales mediante técnicas inmunocitoquímicas.

En la práctica, donde se suelen estudiar es en los líquidos biológicos (sangre, orina, etc...), debido a que éstos permiten, con una toma de muestra sencilla no invasiva, revelar a distancia la presencia de un proceso neoplásico y su evolución.

Por tanto, los marcadores tumorales pueden identificarse de tres maneras principales:

- Técnicas en la misma célula que los productos: pruebas citoquímicas o de citometría de flujo.
- Técnicas directamente en el tejido: técnicas histoquímicas y pruebas en el citosol.
- Técnicas en fluidos biológicos, tales como sangre, suero, plasma y líquido cefalorraquídeo.

5.1. EN FLUIDOS BIOLÓGICOS.

Al principio de los años 60, el método de elección era el Radioinmunoensayo (RIA). Debido a sus inconvenientes, hacia finales de los años 70 y durante los años 80 y 90, se lograron importantes avances en lo que se refiere a la automatización y sensibilidad de los inmunoensayo surgiendo de esta manera el enzinoimunoanálisis (EIA).

Las tecnologías de inmunoensayos por polarización de fluorescencia (FPIA) e inmunoensayos por micropartícula (MEIA) representaron a las tecnologías predominantes durante algunos años. Más recientemente, la tecnología del inmunoensayo magnético quimioluminiscente (CMIA) se ha aplicado como rutina debido al significativo aumento de sensibilidad.

RADIOINMUNOENSAYO (RIA).

Es un inmunoanálisis heterogéneo que utiliza isótopos radiactivos. El anticuerpo o el antígeno se marcan con radiactividad, y se usan en un formato no competitivo o competitivo.

Se mezcla la sustancia que quiere medirse (antígeno, Ag), con una cantidad fija de la misma marcada con un isótopo radiactivo (Ag*) y con una cantidad limitada de anticuerpo específico dirigido contra la sustancia que quiere medirse (Ac), unido a la fase sólida. Se produce la competencia entre el Ag y el Ag* por unirse al anticuerpo. Tras la incubación, se separan los antígenos unidos al anticuerpo (Ag-Ac y Ag*-Ac) de los libres (Ag y Ag*). Una vez separados, se mide la radiactividad de las fracciones unida y libre.

Si se cuenta la radiactividad unida al anticuerpo, después del paso de separación, la curva de actividad frente a la concentración presenta una pendiente negativa, mientras que si se mide la radiactividad del ligando no unido, la curva presenta por el contrario, una pendiente positiva.

Los isótopos utilizados para el radioinmunoanálisis deben tener una actividad específica elevada, una gran producción de energía, vidas medias adecuadas, ser fáciles de obtener y que no se acomplejen durante su acoplamiento a la molécula ligando. Todos los emisores utilizados para el RIA son del tipo β o γ . Los isótopos más utilizados para esta clase de inmunoanálisis son el carbono 14 (^{14}C), el tritio (^3H) y el yodo (^{125}I).

La sensibilidad de RIA está restringida, principalmente, por la constante de equilibrio de la reacción antígeno-anticuerpo y por los errores técnicos del manejo de los reactivos (pipeteo y separación). Otro de los inconvenientes que presenta son las complicaciones inherentes a la manipulación y deshecho de los materiales radiactivos en el laboratorio clínico.

INMUNOENSAYO ENZIMÁTICO (EIA).

Las enzimas fueron la elección natural para reemplazar la radioactividad, y han sido ampliamente utilizadas desde los años 70. Utilizan las propiedades catalíticas de las enzimas para detectar y cuantificar las reacciones inmunológicas. Las enzimas se conjugan con el antígeno o el anticuerpo, que convierten el sustrato en un producto con una señal resultante que se mide, como, por ejemplo, el cambio de color.

Para determinar la actividad de la enzima marcadora pueden utilizarse diversos sustratos. Inicialmente, se utilizaron sustratos de las enzimas, que producían compuestos medibles por espectroscopia molecular. Sin embargo, en los últimos años se están utilizando sustratos que dan compuestos fluorescentes o luminiscentes, lo que ha incrementado la sensibilidad de las pruebas.

Se ha podido obtener una mayor sensibilidad mediante la adición de sistemas de amplificación a los ensayos enzimáticos, tales como la incorporación del complejo avidina-biotina o de las reacciones acopladas al NAD.

Esta técnica presenta una serie de inconvenientes tales como:

- Tiempos de incubación de 1 a 4 horas.
- Intervalos de medida limitados (hasta 10^3).
- Sensibilidad limitada (elevada con largos tiempos de incubación).
- Liofilización frecuente de reactivos para garantizar una larga estabilidad.
- Recalibración diaria.

INMUNOENSAYO POR POLIMERIZACIÓN DE FLUORESCENCIA (FPIA).

Es un tipo de inmunoensayo homogéneo competitivo por fluorescencia. Se basa en la cantidad de luz fluorescente polarizada, que se detecta cuando el trazador, esto es, la sustancia unida a un compuesto fluorescente (fluoroporo), se ilumina con luz polarizada plana. El grado de polimerización de la fluorescencia depende del giro del complejo fluoroporo-ligando en solución.

La sustancia que quiere medirse, presente en la muestra, compite con la sustancia marcada con un compuesto fluorescente (trazador), por un número limitado de lugares de unión en el anticuerpo. Cuanto mayor sea la cantidad de la sustancia en el espécimen, menor será la cantidad de trazador unido al anticuerpo, y el valor de la polarización de la fluorescencia será bajo.

La concentración de analito presente es indirectamente proporcional a la señal medida. La relación precisa entre la polarización de la fluorescencia y la concentración de la sustancia, se establece, midiendo un conjunto de calibradores de concentración conocida.

INMUNOENSAYO POR MICROPARTÍCULA (MEIA).

Técnica de inmunoensayo que utiliza el asilamiento de complejos anticuerpo/antígeno, en una superficie de fase sólida de pequeñas esferas, denominadas micropartículas. Los anticuerpos se recubren con estas micropartículas de látex para acelerar la unión del antígeno.

La separación del antígeno libre y del unido, se produce en una matriz de fibra de vidrio que retiene el segundo. Las micropartículas se adhieren a las fibras de vidrio irreversiblemente, mientras que el material no unido se elimina mediante un lavado. Para las pruebas no competitivas, se emplean anticuerpos de detección marcados con fosfatasa alcalina y la sustancia marcada con el enzima respectivamente. Se cubre una micropartícula de fase sólida, con anticuerpos en contra del antígeno de interés y se usa para capturar el analito. Se marca el anticuerpo para la detección con una enzima al igual que en EIA. La concentración de analito es proporcional a la señal de medida.

Un formato sandwich no competitivo produce resultados que son directamente proporcionales a la cantidad de analito presente.

INMUNOENSAYO MAGNÉTICO QUIMIOLUMINISCENTE (CMIA).

Una marca quimioluminiscente se conjuga con el anticuerpo o antígeno, dando lugar a una luz cuando se combina con sustrato. Esta técnica es muy similar a MEIA, aunque la reacción quimioluminiscente ofrece alta sensibilidad y facilidad para la medición.

Se utiliza la tecnología de ensayo sandwich no competitiva para medir analitos. La concentración de la señal medida es directamente proporcional a la concentración de analito presente en la muestra. Un formato sandwich no competitivo produce resultados que son directamente proporcionales a la cantidad de analito presente.

INMUNOENSAYO CON DETECCIÓN ELECTROQUIMINISCENTE.

Este método de detección está basado en la interacción entre un quelato de rutenio (trisbipiridil-rutenio) y tripropilamina, sobre la superficie de un electrodo de platino. Se forman especies de rutenio (II) excitadas, que vuelven a su estado basal, emitiendo luz a 620 nm.

Para desencadenar una reacción electroquimioluminiscente no se requiere más que una simple excitación eléctrica. A continuación, la emisión de luz se mide con un fotomultiplicador situado encima de la célula de excitación.

5.2. EN CÉLULAS Ó TEJIDOS.

RECEPTORES HORMONALES.

La mayoría de los estudios se basan en los resultados obtenidos en la determinación de receptores de hormonas esteroideas, por métodos bioquímicos o por radioinmunoensayo.

Recientemente, se ha descubierto que la inmunohistoquímica (IHQ) aporta nuevos datos a los estudios anteriores.

La IHQ corresponde a un grupo de técnicas de inmunotinción, que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en células o tejidos, utilizando anticuerpos marcados. Estas técnicas se basan en la capacidad de los anticuerpos de unirse específicamente a los correspondientes antígenos. Esta reacción es visible solo si el anticuerpo está marcado con una sustancia que absorbe o emite luz o produce coloración.

Tiene utilidad diagnóstica en identificación y diferenciación y de marcadores pronósticos de neoplasias (marcadores tumorales). Por ejemplo, es posible la identificación de los productos de oncogenes y de genes supresores de tumores con anticuerpos

monoclonales, especialmente contra c-erB.2, bcl-2, p21, Rb1 y p53; la identificación de marcadores como HMB-45 para melanocitos (melanoma), AE1 para carcinomas, vimentina para sarcomas y CD45 para leucocitos.

Al contrario de lo que ocurre con las otras técnicas, con la IHQ se valora solamente el componente tumoral (epitelial) positivo, y no la positividad del estroma o tejido normal contaminante incluido con los otros métodos.

Un elemento importante a considerar, es la óptima preservación del tejido y de los antígenos. La mayoría de los antígenos se conservan adecuadamente después de la fijación en formalina e inclusión en parafina. Algunos son más lábiles y sólo se detectan en cortes de congelación.

Uno de los mayores problemas de esta técnica es la interpretación de los resultados. Los errores de interpretación disminuyen a nivel aceptable cuando el patólogo y sus colaboradores tienen experiencia en estas técnicas, y los resultados se analizan a la luz de los demás hallazgos clínico-patológicos.

6. CONCLUSIONES

- El cáncer representa en la actualidad la segunda causa de muerte en la población mundial.
- Los marcadores tumorales son sustancias presentes en la sangre, procedentes de la célula neoplásica; se emplean para el diagnóstico y seguimiento del cáncer.
- Las características que debe reunir un marcador para considerarse como tal son: ser producido por la célula neoplásica, ser fácilmente detectable en sangre, ser "sensible" y que su tasa esté en relación con el tamaño del tumor, ser "específico", y que sus niveles en individuos sanos sean muy inferiores a los que se encuentran en el cáncer.
- Las concentraciones del marcador en sangre dependen del índice tumoral, de la localización del tumor, de la vida media del marcador y de factores analíticos.
- Habitualmente, se emplean asociaciones de varios marcadores tumorales en el estudio de las neoplasias.
- Los marcadores tumorales pueden estar elevados en patologías benignas, lo que da lugar a falsos positivos.
- Los marcadores tumorales se determinan con técnicas de RIA y ELISA.

BIBLIOGRAFÍA

- Bioquímica clínica. Semiología y diagnóstico: interpretación de los datos de laboratorio. F. González Sastre. Ed.1994.
http://,abbottdiagnostics.es/ciencia/pdf/1_d.pdf
http://labtestsonline.org/understanding/analytes/tumor_markets/glance.html.
<http://www.cancer.org/docroot/ipg.asp?sitename=Nacional+Cancer+Institute&turl=http://www.cancer.gov>
- Manual de oncología. Procedimientos quirúrgicos. Tercera Edición. McGraw-Hill Interamericana 2006. Ángel Herrera Gómez. Martín Granados García. Manuel González Barón.
- R. Molina, X Fililla. Bioquímica del cáncer. Marcadores tumorales.
- R. Molina, X Fililla. Marcadores tumorales. Estado actual y perspectivas de futuro I.
- R. Molina, X Fililla. Marcadores tumorales. Estado actual y perspectivas de futuro II.
- Secretos de la hematología y oncología. Edición. McGraw-Hill. 2000.
- Técnicas y métodos de laboratorio clínico. José Manuel González de Buitrago. 2ª edición. Masson. 2004.